

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program:

Biologie

Studijní obor:

Biologie



Jana Benešová

Vliv parazitů na pohlavní index

The Influence of Parasites on the Sex Ratio

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. Šárka Kaňková, Ph.D.  
Praha 2016

**Poděkování:**

Ráda bych touto cestou poděkovala své školitelce RNDr. Šárce Kaňkové, Ph.D. za její cenné rady, pomoc a vstřícnost při vedení mé bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala prof. RNDr. Jaroslavu Flegrovi, CSc. za mnoho užitečných rad.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 16.8.2016

Podpis

## Abstrakt

Změny pohlavního indexu ve prospěch jednoho či druhého pohlaví mohou být vyvolány různými faktory. Tyto změny mají proximální příčiny a některé mohou mít i příčiny ultimální. Jedním z faktorů ovlivňujících pohlavní index je parazitace. Parazit manipuluje s pohlavím potomků svých hostitelů záměrně, nebo může jít pouze o tzv. vedlejší efekt jeho činnosti. Hlavní roli při vzniku odchylek v poměru pohlaví často hraje endokrinní a imunitní systém. Mnoho studií je také v souladu s Trivers-Willardovou hypotézou o nižším pohlavním indexu při snížené kondici samic.

**Klíčová slova:** pohlavní index, parazit, Trivers-Willardova hypotéza, manipulační hypotéza, pohlavní hormony, imunita

## Abstract

Changes of the sex ratio in favour of one sex or the other may be caused by various factors. These changes have proximate causes, while some may even have ultimate causes. One of the factors affecting the sex ratio is parasitisation. The parasite manipulates the sex of the offspring of their hosts intentionally, or as a so-called side effect of its actions. The major role in deviated formation of the sex ratio is often endocrine and immune systems. Many studies are also concur with the Trivers-Willard hypothesis on a lower sexual index in the poor condition of females.

**Key words:** sex ratio, parasite, Trivers-Willard hypothesis, manipulation hypothesis, sex hormones, immunity

# Obsah

1. Úvod .....	5
2. Příčiny změn pohlavního indexu .....	6
2.1 Ultimátní příčiny .....	6
2.2 Proximátní příčiny .....	7
3. Parazitismus.....	11
4. Bezobratlí hostitelé .....	12
4.1 <i>Wolbachia</i> .....	12
4.2 Infekce dalšími bakteriemi.....	14
4.3 Houby, členovci.....	15
5. Obratlovci jako hostitelé .....	16
5.1 Helmintózy .....	16
5.2 Parazité ze skupiny prvoků .....	17
5.3 Virové infekce .....	19
6. Závěr .....	22
7. Seznam použité literatury:.....	24

# 1. Úvod

Jedním z nejdůležitějších genetických mechanismů, který se vytvořil s evolučním vznikem pohlavního rozmnožování, je chromozómové určení pohlaví. Tento typ určení pohlaví se vyskytuje u většiny gonochoristů, tj. organismů s odděleným samčím a samičím pohlavím. Pohlaví, které má dvě kopie stejného gonozomu se nazývá homogametické. Druhý typ pohlaví, které má dva různé gonozomy, se nazývá heterogametické a právě jedinec s tímto pohlavím je zodpovědný za primární genetické určení pohlaví.

Pohlavní index vyjadřuje poměr samců ku samicím a rozlišujeme jeho různé úrovně. Primární pohlavní index udává poměr samčích a samičích zygot. Sekundární pohlavní index určuje poměr narozených samců ku narozeným samicím a bývá nižší, než primární a vyšší, než terciární. V literatuře se objevuje termín terciární pohlavní index, který udává poměr samců a samic v dospělosti (Flegr 2005). V některých studiích může být pohlavní index uváděn také jako poměr počtu samců ku počtu všech mláďat.

Jedním z faktorů ovlivňujících pohlavní index je parazitace. Je známo, že parazit ovlivňuje svého hostitele v mnoha oblastech života. Nejznámější a nejvíce studovanou oblastí je vliv na imunitní systém (imunizace, imunosuprese, imunomodulace), nebo na chování hostitele a tím zvýšení pravděpodobnosti úspěšně dokončit svůj životní cyklus, tedy dostat se do definitivního hostitele. Výjimkou nejsou ani morfologické změny, jako je například zvětšení hmotnosti či velikosti, které jsou známy nejen u živočichů, ale i rostlin (hálky, pseudokvěty). Parazit může mít vliv i na fyziologii hostitele, je ovlivněn například vývoj jedince, nebo právě pohlavní index.

Cílem předložené bakalářské práce je shrnout dosavadní poznatky týkající se odchylek pohlavního indexu a s tím souvisejícími mechanismy u různých druhů živočichů, přičemž hlavní pozornost bude věnována odchylkám, které jsou způsobeny parazitací.

## 2. Příčiny změn pohlavního indexu

Existuje mnoho faktorů, které vyvolávají změny pohlavního indexu. Příčiny těchto změn můžeme rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří ultimátní příčiny. Ultimátní příčiny mají evoluční vysvětlení - k posunu pohlavního indexu dochází proto, že to nějakým způsobem zvyšuje inkusivní biologickou zdatnost rozmnožujícího se jedince, případně parazita, který daného jedince infikoval. Druhou skupinu tvoří proximátní příčiny - k posunům dochází v důsledku působení vnitřních či vnějších faktorů, například změnou koncentrace hormonů. Zmíněné příčiny se ovšem navzájem nevylučují - všechny posuny mají nějakou proximátní příčinu a některé mají i příčinu ultimátní.

### 2.1 Ultimátní příčiny

Jak již bylo řečeno, ultimátní příčiny vysvětlujeme vychýlení normálního poměru pohlaví evolučními mechanismy. Evolučně stabilní strategií druhů je produkovat za běžných podmínek stejný počet samců jako samic (Fisher 1930 cit. v Hardy 1997). Často to tak ale není a u některých druhů dochází k vychýlení tohoto poměru. Například sekundární pohlavní index u lidí se pohybuje mezi 1,04 a 1,07 - tedy na 104/107 narozených chlapců připadá 100 narozených dívek (Visaria 1967). Podle nejnovějších průzkumů je průměrný celosvětový pohlavní index u lidí 1,07 do 14 let věku a 1,02 u lidí ve věku 15-54 let, přičemž v ČR jsou tyto hodnoty 1,06, resp. 1,05 (CIA – The World Factbook 2015).

Nejstarší je Fisherova hypotéza, která předpokládá, že existuje rovnoměrná alokace zdrojů do potomků obou pohlaví a to vede k sekundárnímu pohlavnímu indexu 1:1. Fisher poukázal na to, že v případě, že potomci jednoho pohlaví vyžadují vyšší rodičovské investice, než potomci druhého pohlaví, je poměr pohlaví vychýlen, protože rodiče do svých potomků investují stejnou měrou (Fisher 1930 cit. v Hardy 1997).

Další hypotéza je Trivers-Willardova, která říká, že změny v poměru pohlaví korelují s tím, v jaké je samice kondici. Samice v dobré kondici produkuje více samců, kteří jsou v dospělosti úspěšní v boji s ostatními samci, mají tak větší šanci získat samici a rozmnožovat se. Naproti tomu samice ve špatné kondici by měla mít potomky spíše samičího pohlaví, u kterých je jistější, že se rozmnoží, protože u samice nezáleží tolik na její kondici, nemusí

bojovat o samce. Samice tedy zvýší svůj reprodukční úspěch (reproductive success), pokud přizpůsobí svůj pohlavní index vlastní kondici (Trivers a Willard 1973).

Hypotézu atraktivity (Atractiveness hypothesis) zformuloval Burley, který experimentálně zkoumal zebřičky pestré (*Poephila guttata*). Přišel na to, že samice, pářící se s atraktivnějšími samci, budou mít více potomků samčího pohlaví, u kterých je pak pravděpodobné, že v dospělosti budou také atraktivní a budou upřednostňováni samicemi jako sexuální partneři. U samic, pářících se s méně atraktivními samci, je nižší pohlavní index - tyto samice produkují více dcer (Burley 1981).

Další hypotéza se vztahuje na skupiny živočichů, u kterých dochází ke kompetici mezi rodiči a potomky o limitované zdroje. V těchto případech bývají potomci jednoho pohlaví filopatričtí, tedy zůstávají s matkou i v dospělosti a potomci druhého pohlaví v dospělosti odchází z místa narození. Lokální soutěž o zdroje (Local resource competition) zformulovala Clark, která v Jižní Africe studovala komby velké (*Galago crassicaudatus*, nově *Otolemur crassicaudatus*). Synové odcházejí, zatímco dcery zůstávají s matkou, se kterou se musí dělit o zdroje. Dcery si konkurují jak s matkou, tak i mezi sebou. Proto je pro matky výhodnější plodit více synů, zvýší tím fitness své i svých dcer (Clark 1978).

Hypotéza Lokální soutěže v páření (Local mate competition hypothesis) platí v malé uzavřené populaci, kde jsou pářící se jedinci geneticky příbuzní. Hamilton to pozoroval u parazitických vosiček fíků, kde zaznamenal výrazně nižší pohlavní index. Arrhenotokii (typ partenogeneze) se z neoplozených vajíček líhnou samečci, z oplozených vajíček se líhnou samičky. Celkově je mnohem vyšší produkce samiček, jelikož stačí velmi málo samců na oplodnění všech svých sester (Hamilton 1967).

## 2.2 Proximální příčiny

Proximální příčiny změn v poměru pohlaví vysvětlujeme fyziologickými mechanismy. Tyto příčiny se ale nevylučují s dříve zmíněnými ultimátními příčinami, stejný jev má vždy nějakou příčinu proximální a často má zároveň i nějakou příčinu ultimátní.

Záleží na tom, v jaké fázi rozmnožování k ovlivnění dojde. Pokud před oplozením, tak vliv na pohlaví mají spermie. Konkrétněji závisí na jejich úspěšnosti. Ta může být ovlivněna různými faktory, například tím, zda jedinec trpěl vážným onemocněním, jestli podstoupil

hormonální léčbu, nebo jaké vykonává povolání (James 1996). Svou úlohu hraje i změna propustnosti cervikálního hleny, která je ovlivněná hormony (Katz 1991) nebo změna vaginálního pH. Závisí i na době oplození během cyklu (James 2000) nebo frekvenci páření (James 1997).

James také ve své práci upozornil na vliv hormonů na změnu pohlaví savčích potomků. Jeho hypotéza je založena na velikosti hodnoty  $R$  - funkce vyjádřená jako  $(T+E) / (G+P)$ , kde  $T$ ,  $E$ ,  $G$  a  $P$  jsou hladiny testosteronu, estrogenu, gonadotropinů a progesteronu u obou rodičů. Platí, že vyšší hodnota  $R$  u obou rodičů je spojena s větší produkcí chlapců a nižší hodnota  $R$  s vyšší produkcí dívek (James 2001). Z toho vyplývá, že vyšší koncentrace testosteronu a estrogenu navozuje pravděpodobnější narození syna a naopak vyšší koncentrace gonadotropinů a progesteronu narození dcery.

Dále bylo zjištěno, že záleží na intrauterinní pozici budoucího rodiče. Studie byla prováděna na pískomilech (*Meriones unguiculatus*). Výsledný poměr pohlaví byl závislý na tom, zda byl budoucí rodič v děloze mezi dvěma plody samčími nebo samičími. Samčí plody v děloze produkují dříve testosteron, než samičí plody estradiol. Když byl samičí plod v děloze mezi dvěma samci, tak v dospělosti tato samice produkovala přes 60 % samců, protože v průběhu intrauterinního vývoje byla vystavena větší koncentraci testosteronu. Naopak, když byl samičí plod mezi dvěma samicemi, tak v dospělosti samice produkovala pouze 40 % samců. U samice umístěné mezi samcem a samicí nedocházelo k vychýlení pohlavního indexu, produkovala tedy 50 % samců (Clark a Galef 1995; Ryan a Vandenberg 2002).

V další studii autoři udávají, že na pohlaví má vliv také doba mezi těhotenstvími. Kratší doba mezi narozením a početím dalšího potomka je asociována s větším počtem potomků samčího pohlaví (Greenberg a White 1967).

U mechanismů, které jsou spojeny se změnou pohlaví až po oplození, hraje hlavní roli samice. Stejně jako před oplozením jsou i zde důležitým faktorem hormony. Pohlaví ovlivňuje vývojová asynchronie (Krackow 1995), nebo selektivní mortalita embryí, ke které dochází v další fázi - po implantaci (Hornig a McClintock 1996). Vývojová asynchronie, která probíhá před implantací, byla předmětem studie Krackowa, který je autorem hypotézy „Developmental asynchrony hypothesis“. U skotu a myši bylo dokázáno, že před implantací se samčí blastocysty vyvíjejí rychleji, než samičí. A zároveň je větší mortalita nejvíce a nejméně



vyvinutých blastocyst. A tak většinové zastoupení některého z pohlaví záleží na tom, zda jsou podmínky, které zvyhodňují rychlejší, nebo naopak pomalejší vývoj (Krackow 1995, 1997).

Dalšími faktory, které ovlivňují pohlavní index, jsou faktory fyzikální, chemické látky, imunitní systém, sociální postavení, věk rodičů nebo také sexuální aktivita; u lidí pak třeba kouření.

Z fyzikálních příčin zmíním působení teploty na X a Y spermie a jejich různou odolnost (Barczyk 2001). V této studii je prezentován pokus, který potvrzuje závislost aktivity spermií na měnící se teplotě. U vzorku, který byl ve 4°C 16-20 hod, převažovaly Y spermie a ve vzorku vystaveném teplotě 37°C 5-8 hod, převažovaly X spermie. Vliv měl určitě i jiný druh média.

Další fyzikální příčinou může být radiace. Po černobylské katastrofě bylo na území České republiky v listopadu r. 1986 narozeno méně chlapců, než dívek, což se za 600 měsíců nikdy jindy nestalo. Autor uvádí jako nejpravděpodobnější vysvětlení tohoto výkyvu působení radionuklidu jodu<sup>131</sup> na štítnou žlázu matky nebo i plodu a způsobení spontánního abortu nejvíce náchylných plodů (Peterka *et al.* 2004). Je známo, že mužské plody jsou citlivější a jsou častěji potráceny (James 1980).

Z chemických látek mohou ovlivňovat pohlavní index polychlorované bifenylly (PCB). Ze studií na Taiwanu po ropné katastrofě je zřejmé, že muži exponovaní PCB před dvacátým rokem života, mají menší pravděpodobnost mít chlapce. U žen takovýto rozdíl pozorován nebyl (Gomez *et al.* 2002). Souvislost vychýlení poměru pohlaví je také předpokládána u otců vystavených účinkům solí boru, a to ve prospěch dcer (Whorton *et al.* 1994).

Imunitní systém je v souvislosti s těhotenstvím velmi sledovanou záležitostí. H-Y antigen (mužsky specifický antigen, vázaný na Y chromosomu) měl za následek malé snížení pohlavního indexu u myších samic, které byly po aktivní mateřské imunizaci (Pechan 1985).

Věk rodičů se ukázal jako jeden z dalších faktorů ovlivňujících pohlaví dítěte. Pohlavní index klesl u mužů starších 40 let a více, vyšší index byl u mužů mladších 25 let. V této studii nebyl prokázán vliv věku matky na pohlavní index (Jacobsen *et al.* 1999). Podobný trend byl pozorován u žen v pozdější studii, která byla reakcí na tento výsledek. Matky starší 40 let měly nižší pohlavní index, než matky mezi 20-29 rokem života. Nižší index měly také vícerodičky staré 40 a více let (Orvos 2001).

Sexuální aktivita může mít vliv na pohlaví. U testovaných mužů, kteří sexuálně abstinovali 14 a více dní se významně snížil počet spermií s Y chromozomem (Schwinger *et al.* 1976).

Vliv kouření rodičů byl testován v Japonsku. Výsledky ukazují, že kouření snižuje pohlavní index. Největší odchylky od normálního poměru pohlaví byly u rodin, kde kouřili oba rodiče. V rodině, ve které kouřil pouze otec, byla odchylka podobná, naproti tomu v rodině, ve které kouřila pouze matka, byla odchylka zanedbatelná (Fukuda 2002).

### 3. Parazitismus

Pravděpodobně je většina druhů parazitická a parazitický styl života je tedy pro organismy častá životní strategie (Windsor 1998). Parazity můžeme definovat evolučně, nebo ekologicky, nikoliv však taxonomicky. Najdeme je napříč taxonomickým systémem.

„Parazit je organismus získávající živiny z jednoho či několika málo hostitelů, kterým obvykle škodí, ale nemusí je zabít“ (Volf a Horák 2007).

Soužití parazit-hostitel je neustálý boj ve zdokonalování obranných mechanismů hostitele a nových taktik parazita, jak obejít hostitelův imunitní systém. Kromě vlivu na imunitní systém hostitele, může parazit ovlivňovat i jeho chování. „Manipulační hypotéza předpokládá, že parazit může zvýšit pravděpodobnost svého přenosu ovlivněním chování svého hostitele“ (Flegr 2005). Parazit mnohdy manipuluje i s pohlavním indexem hostitele, pokud je to pro něj výhodné. V dalších kapitolách bude probírán tento způsob manipulace u dosud známých nebo předpokládaných případů.

Ovlivnění pohlaví potomka hostitele často úzce souvisí s hladinami hormonů. Proto jimi často parazité manipulují, bohužel však není jednotný výsledný efekt, při kterém by se dalo predikovat, jakým směrem se vychýlí pohlavní index hostitele. Například hladiny testosteronu se u různých druhů mohou parazitací zvyšovat (Hodková *et al.* 2007) ale i snižovat (Lerralde *et al.* 1995).

Parazit může ovlivnit hladiny hormonů svého hostitele potlačením nebo aktivací syntézy hostitelských hormonů nebo vylučováním svých hormonů. Někdy však nedochází ke změně hladin hormonů účelně, ale pouze jako vedlejší efekt parazitace. Například jako důsledek potravního stresu nebo vyčerpání prekurzorů, které jsou důležité pro normální biosyntézu nebo degradaci hormonů (Beckage 1991).

## 4. Bezobratlí hostitelé

### 4.1 *Wolbachia*

U bezobratlých živočichů je nejznámějším manipulátorem s pohlavním indexem *Wolbachia* - gramnegativní bakterie z čeledi Rickettsiaceae. *Wolbachia* je intracelulární parazit, který se velmi často nachází u hlístic a členovců, nejvíce u hmyzu - předpokládá se, že infikováno je 66 % hmyzu (Hilgenboecker 2008). Je evolučně úspěšná a to především díky řadě různých účinků působení na hostitele. Tyto účinky vedou k modifikaci reprodukce hostitele, u kterého tak dochází k reprodukční nekompatibilitě, navození partenogeneze, feminizaci nebo zabíjení samčích embryí.

Při odstranění bakterie použitím antibiotik nebyly samice schopny produkovat zralá vajíčka. Při antibiotické léčbě nebyly pozorovány jiné účinky a to ani na reprodukci samců nebo pohybové aktivity hostitele, účinek byl specifický pro oogenezi. Z výsledků studie na parazitických vosičkách *Asobara tabida* se zdá, že přítomnost *Wolbachia* je pro oogenezi nutná. Vztah s hostitelem zde přechází v mutualistickou symbiózu (Dedine *et al.* 2001).

*Wolbachia* se přenáší transovariálně, tedy pouze prostřednictvím samic. Může proto se samcem manipulovat, když to pomůže zvýšit výskyt a fitness infikovaných samic (Hurst a Jiggins 2000).

Jeden z mechanismů modifikace reprodukce a změny pohlavního indexu způsobené touto bakterií je zabíjení samců (male-killing). U infikované samice zabíjí *Wolbachia* potomky samčího pohlaví, čímž se může zvýšit životaschopnost dcer těchto samic. Samice profitují ze smrti svých bratrů například tím, že je pojídají. Snižuje se tak výskyt inbreedingu, konkurence mezi sourozenci a kanibalismu mezi samicemi. Pokud tedy smrt samců zvýší pravděpodobnost přežití jejich sester, které jsou infikované bakterií stejného původu, bude male-killing výhodný (Hurst a Jiggins 2000).

U motýla *Acraea encedana* je nápadně nevyrovnaný poměr pohlaví, v populaci se vyskytuje pouze kolem 6 % samců. Je to způsobeno především smrtí samčích embryí v průběhu embryogeneze. Navíc se v této populaci nachází 90-98 % samic, které jsou infikované wolbachii (Jiggins *et al.* 2000).

U různých druhů bakterií se pravděpodobně vyskytuje odlišný mechanismus zabíjení samců (Hurst a Jiggins 2000). Molekulární podstata samčího zabíjení není zatím objasněna. Výsledky ze studií na bourci morušovém (*Bombyx mori*) ukázaly závislost hladiny produktu genu *Masc* (*Masculinizer*) na umírání samčích embryí. Produkt tohoto genu je maskulinizačním faktorem a správné hladiny v časném embryu jsou zásadní pro vývoj samce. Pokud dojde k jeho vyčerpání, následuje sestřih genu *dsx* (*doublesex*) specifický pro samice. Jelikož gen *dsx*, který působí na konci kaskády určování pohlaví, nebyl pozorován u pozdních embryí zavíječe (*Ostrinia*), je zřejmé, že zmiňovanou manipulaci s pohlavím *Wolbachia* provádí již v časném embryonálním stádiu. Experimentálně byla provedena injekce *Masc* cRNA do embrya - zavíječe matky infikované wolbachii a ukázalo se, že došlo k zabránění smrti samčího embrya (Fukui *et al.* 2015).

Dalším mechanismem, kde infekce bakterií *Wolbachia* vede k ovlivnění pohlavního indexu u hostitele, je cytoplasmatická neslučitelnost (cytoplasmic incompatibility). Tento jev byl zkoumán u komára *Culex pipiens* a kolem roku 1970 už bylo jasné, co stojí za reprodukční bariérou mezi různými populacemi tohoto druhu. Původcem nekompatibility je již výše zmiňovaná *Wolbachia* (Yen a Baar 1971). Samčí embrya umírají v případě, že se infikovaný samec páří s neinfikovanou samicí. Pokud jsou samice i samec infikováni, ale každý jinou variantou wolbachie, je to opět neslučitelné se životem a dokončením vývoje samčích embryí, v tomto případě jde o oboustrannou cytoplasmatickou neslučitelnost. (Hoffmann a Turelli 1997 cit. v Vavre *et al* 2003).

Extrémní případ mechanismu, který ovlivňuje reprodukční systém, je feminizace. Tento jev byl popsán u korýšů (Crustacea), například u *Armadillidium vulgare*, *Chaetophiloscia elongata* a *Porcellionides pruinosus* (Juchault *et al.* 1994). Podrobněji byla feminizace zkoumána u svinky obecné (*Armadillidium vulgare*), u které je homogametické pohlaví (ZZ) samec. *Wolbachia* potlačí vývin androgenních žláz a tím i produkci hormonů, jejichž působením se za normálních okolností vyvíjí samec. Infikovaný samec se tedy i přes pohlaví ZZ bude vyvíjet jako samice (Martin *et al.* 1999; Rigaud a Juchault 1993).

Posledním známým mechanismem, kde *Wolbachia* ovlivní reprodukci, je navození partenogeneze. *Wolbachia* indukuje partenogenezi u blanokřídlého hmyzu (Hymenoptera). Dochází zde k cytogenetickému mechanismu diploidizace. Tato modifikace je post-meiotická, způsobená přerušením anafáze v I. mitotickém dělení, při které se neoddělí dvě haploidní sady

chromozomů. Výsledkem je jediné diploidní jádro, které obsahuje dvě totožné sady chromozomů. (Adachi-hagimori *et al.* 2008).

## 4.2 Infekce dalšími bakteriemi

Vliv na pohlavní index bezobratlých živočichů mohou mít i jiné bakterie. Mechanismy modifikace jsou však podobné, jako u *Wolbachie*. Mechanismus zabíjení samců se vyskytuje u těchto bakterií - *Spiroplasma*, *Flavobacteria* a  $\alpha$ -*Proteobacteria* (z nich mimo *Wolbachia* i rod *Rickettsia*). Zmíněné bakterie byly nalezeny zatím pouze u hmyzu, ale lze očekávat, že se může male-killing vyskytovat i u jiných hostitelů, neboť některé bakterie blízce příbuzné těm, které touto schopností disponují, mají své hostitele mimo hmyzí druhy (např. *Spiroplasma* a *Rickettsia* u klíštěte) (Hurst a Jiggins 2000).

U roztoče *Leptotrombidium fletcheri* dochází pravděpodobně k indukci partenogeneze v důsledku infekce bakterií *Orientia tsutsugambushi*. V neinfikované populaci tohoto roztoče je poměr pohlaví asi 0,44. Bakterie *Orientia tsutsugambushi* je zodpovědná za změnu poměrného zastoupení samců a samic. Dojde až ke stádiu, kde jsou v kolonii výhradně samice a proto tato bakterie u roztoče navodí partenogenezi. Jinak by infikovaná kolonie potřebovala vždy spermatofor od samce z neinfikované kolonie. Po zabíjení bakterie minocyklinem se již v druhé generaci objevili samci (Takahashi *et al.* 1997).

Blanokřídlý hmyz je častým hostitelem pro endosymbiotické bakterie, jako je *Rickettsia* a *Cardinium*. Tyto bakterie u nich mohou vyvolat partenogenezi (Adachi-hagimori *et al.* 2008).

*Rickettsia* se také vyskytuje u invazivních molic, které často napadají hospodářské rostliny. Studie ukázaly, že infikované molice měly více samičích potomků, než molice neinfikované. Mimo jiné produkovaly až dvojnásobné množství potomků a jejich potomci se častěji dožívali dospělosti. Z toho vyplývá, že infikované molice jsou pro rostlinu většími škůdci oproti neinfikovaným. Studium endosymbiotických bakterií a jejich vlivu na své hostitele je tedy důležité pro vývoj obranných prostředků proti hospodářsky významným škůdcům (Himler *et al.* 2011).

### 4.3 Houby, členovci

Mikrosporidie, které se dnes již řadí mezi houby (*Fungi*), ovlivňují pohlavní index pomocí feminizace. Feminizaci způsobuje mikrosporidie *Nosema granulosis*, která infikuje korýše *Gammarus duebeni*, z řádu Amphipod. Přenáší se transovariálně, tedy pouze prostřednictvím samic, a feminizace jim pomáhá maximalizovat přenos do dalších hostitelů. V této studii bylo potvrzeno, že parazit brání diferenciaci androgenní žlázy a tím i produkci AGH (androgenic gland hormone), který je potřeba pro vývoj samce (Rodgers-Gray *et al.* 2004).

Z členovců, kteří manipulují s pohlavím a pohlavním indexem, je nejznámější korýš *Sacculina*, který napadá jiné korýše – kraby. Po napadení hostitele se stavba těla parazita výrazně mění, prorůstá kolem nervových drah a nakonec svého hostitele kastruje. „Po vyplnění hostitelského těla vytváří parazit ještě vnější část, tzv. externu, která má na svém vrcholu otvor pro kopulaci a též pro uvolňování vlastního potomstva.“ (Volf a Horák 2007). Díky feminizaci se nakažený samec chová jako samice pečující o snůšku vajíček, jímž je ve skutečnosti parazit.

Sacculině příbuzný zástupce *Loxothylacus texanus* napadá tzv. modrého kraba *Callinectes sapidus*. Parazituje nejčastěji na mladých krabech, kteří ještě nedosáhli pohlavní dospělosti. Napadá samce i samice, avšak u samců je pozorována výrazná změna. U samčího hostitele dochází ke kastraci a feminizaci, která se morfologicky projevuje zvětšením břišní části, pohyblivými břišními segmenty nebo také nárůstem počtu chloupků na okrajích břicha. U samičích hostitelů může dojít k hyperfeminizaci (Reinhard 1950).

## 5. Obratlovci jako hostitelé

Pro parazity je výhodné, když vychýlí pohlavní index hostitele směrem k pohlaví, kterým je častěji přenášen, nebo se v něm lépe vyvíjí. Zajistí si tak efektivní šíření. Tento trend se vyskytuje hojně i u obratlovců, včetně lidí.

S pohlavním indexem může souviset i rozdílná prevalence a intenzita parazitární infekce mezi pohlavími. Samci bývají k infekci náchylnější než samice. To může být důvodem k cílenému ovlivnění pohlavního indexu hostitele ve prospěch samců.

Několik studií se zabývalo zvýšenou vnímavostí samců k infekcím. Výsledky potvrzují, že samci častěji než samice umírají na různé infekce (včetně parazitárních). Příčin je několik a jejich účinek může být kumulativní. Imunosuprese způsobená androgeny (samčími pohlavními hormony) se však projevila i v laboratorních podmínkách, kde jiné faktory nehrály roli. Zatím zůstává otázkou, zda u hmyzu může fungovat podobný princip, když se u nich nevyskytuje testosteron (Zuk a Mckean 1996).

Obratlovci mohou být nakaženi například helminty nebo prvoky a právě mezi nimi se nachází nejznámější manipulátoři s pohlavím a pohlavním indexem.

### 5.1 Helmintózy

U laboratorních myších samců, které byly infikované hlísticí *Heligmosomoides polygyrus* byl prokázán nižší pohlavní index, oproti neinfikovaným kontrolám, kde byl poměr pohlaví přibližně 1:1. Vysvětleno to může být tím, že při stresových podmínkách je často větší produkce samic. Svou roli by mohly hrát i rodičovské hormony v době početí, v tom případě by u infikovaných samců měla být nižší hladina testosteronu, která je příčinou nadprodukce samic. Změny hladin testosteronu se však v této studii neprokázaly, což může být způsobeno malým vzorkem infikovaných samců, kteří produkovali potomstvo (N=6 vrhů) (Ehman a Scott 2002). Později se přišlo také na to, že samci Myšice lesí (*Apodemus flavicollis*) infikovaní *Heligmosomoides polygyrus* hrají pravděpodobně důležitější roli v dynamice přenosu tohoto parazita, oproti samicím. Experimentálně bylo zjištěno, že pokud se odstraní parazit ze samců, tak výrazně klesl výskyt parazita i u samic. Naopak, když se odstraní parazit ze samic, prevalence u samců výrazněji neklesla (Ferrari *et al.* 2004).



U tasemnice *Taenia crassiceps* sice není prokázáno, že by způsobila změnu v poměru pohlaví potomků u svých hostitelů, ale způsobí výrazné hormonální a imunitní změny. U myších hostitelů vyvolá feminizaci samců. Feminizace je způsobená velkými změnami hladin pohlavních hormonů. Testosteron se u infikovaných samců snižuje až o 90 %. Estradiol se naopak zvyšuje až 200x, hladina estradiolu je podobná, jako u normálních nenakažených samic. U infikovaných samic se estradiol také mírněji zvyšuje. K těmto změnám dochází, neboť testosteron inhibuje růst tasemnice a estradiol její růst podporuje. *T. crassiceps* proto ovlivňuje hladiny pohlavních hormonů, aby se mohla bez problému vyvíjet. Mechanismus, kterým tato tasemnice mění hladiny hormonů, je založen na zvýšení produkce enzymu aromatázy, který přeměňuje testosteron na estradiol. Při studii byl pozorován i nárůst cytokinů IL-6 u nakažených myší a již dříve byl prokázán stimulační vliv IL-6 na aktivitu aromatázy. Proto je pravděpodobné, že cytokiny IL-6 jsou důležitým faktorem feminizace samců myší infikovaných *Taenia crassiceps* (Lerralde *et al.* 1995).

## 5.2 Parazité ze skupiny prvoků

Z prvoků může pohlavní index hostitele ovlivnit kokcidie *Toxoplasma gondii*. Tento prvok způsobuje onemocnění zvané toxoplasmóza, nejrozšířenější protozoární onemocnění mírného pásu, jeho prevalence v některých zemích světa dosahuje až 85 % (Tenter *et al.* 2000). Toxoplasmózu můžeme rozlišit na akutní a latentní fázi. Akutní fáze onemocnění odezní krátce po nakažení a u imunokompetentních jedinců je bez vážnějších klinických příznaků, latentní fáze se vyznačuje tkáňovými cystami, které přetrvávají v hostiteli po zbytek jeho života (Dubey *et al.* 1998).

Ve studii, kde byl porovnáván sekundární poměr pohlaví potomků žen *Toxoplasma*-pozitivních a *Toxoplasma*-negativních, byl zjištěn vyšší pohlavní index u infikovaných žen. Kromě toho sekundární pohlavní index stoupal v závislosti na rostoucích hladinách protilátek (poměr pohlaví byl 2,6 u 111 žen s poměrně vysokými titry protilátek, tj. u těch, u nichž přešla akutní toxoplasmóza do latentní fáze nedávno). U žen s nižší koncentrací protilátek byl pohlavní index naopak o něco málo nižší nebo podobný jako u nenakažených žen (Kaňková *et al.* 2007a).

Podobná studie byla provedena na laboratorních myších a její výsledky potvrdily závěry studie provedené na lidech. Samice myší nedávno infikované (s vyšší hladinou

protilátek), měly vyšší pohlavní index, zatímco myši, které byly infikované už delší dobu, měly nižší pohlavní index ve srovnání s kontrolním vzorkem nenakažených myší (Kaňková *et al.* 2007b).

Autoři studie navrhnou hypotézu, že *T. gondii* potlačí imunitu hostitele a proto v děloze infikované ženy (samice) přežije více samčích embryí, která by za normálních podmínek byla potracena. Výše zmíněná nadprodukce samců by mohla být pouze vedlejším efektem činnosti parazita (by-product), nebo by mohla být způsobena přímo manipulací parazita hostitelem, s cílem zvýšit počet infikovaných samců. U volně žijících hlodavců dochází ke kongenitálnímu přenosu poměrně často, a přestože se *T. gondii* ze samců dále nepřenáší na potomstvo, může být vyšší počet infikovaných samců (kteří migrují na delší vzdálenosti než samice) výhodný pro přenos parazita do definitivního hostitele v prostorově širším rozsahu, než u samice (Kaňková *et al.* 2007a).

Nedávný výzkum ukázal, že čím větší je prevalence toxoplasmózy v dané zemi, tím nižší je tam sekundární pohlavní index. Toto ale neplatí pro evropské státy, což by mohlo být způsobeno tím, že v Evropě je nižší prevalence toxoplasmózy a dívky se nakažují průměrně v pozdějším věku (Dama *et al.* 2016). Budou tedy v průběhu těhotenství častěji jen krátce po nákaze, a jak již bylo řečeno, *Toxoplasma* v začátcích latentní fáze onemocnění zvyšuje pohlavní index hostitele, zatímco v pozdější fázi snižuje pohlavní index, úměrně s klesající naměřenou hodnotou protilátek (Kaňková *et al.* 2007a,b).

Pozorovaný trend klesajícího sekundárního pohlavního indexu s rostoucí dobou od nákazy lze vysvětlit Trivers-Willardovou hypotézou (Trivers a Willard 1973). Lze předpokládat, že čím déle je hostitel nakažen, tím horší je jeho kondice a podle hypotézy tedy produkuje více samic (Dama *et al.* 2016). Proximální příčinou mohou být změny hladin některých pohlavních hormonů. Byla pozorována nižší koncentrace testosteronu u nakažených žen (Flegr 2008). Snížení pohlavního indexu u infikovaných žen je tedy v souladu i s výše zmiňovanou Jamesovou hypotézou (James 2001). Výsledky se také shodují s tím, že ženám těsně po infekci vzroste hladina estrogenů a v průběhu latentní fáze rychleji klesá (James 2011).

Roli ve fyziologickém mechanismu vychýlení pohlavního indexu u *Toxoplasma*-pozitivních žen, může hrát i změna hladiny glukózy. U myši s vyšší hladinou glukózy byl pohlavní index vychýlen ve prospěch samčích potomků (Machado *et al.* 2001). Zvýšená hladina glukózy podporuje rozvoj mužských blastocyst, což může mít za následek zvýšený

pohlavní index (Cameron 2004). V nedávné studii bylo zjištěno, že těhotné ženy v latentní fázi toxoplasmózy mají vyšší hladiny glukózy v krvi. Koncentrace glukózy zároveň pozitivně korelovala s koncentrací anti-*T. gondii* protilátkami (Kaňková *et al.* 2015).

Vliv toxoplasmózy u mužů na sekundární pohlavní index prozatím studován nebyl, ale James navrhuje hypotézu, že nakažení muži vzhledem k vyšším hladinám testosteronu oproti neinfikovaným kontrolám, budou mít i vyšší pohlavní index (James 2010). Tuto hypotézu bude potřeba ověřit na dostatečně velkém počtu mužů.

### 5.3 Virové infekce

Viry jsou obligátní intracelulární parazité a některé z nich pravděpodobně mají také vliv na pohlavní index hostitele. Příkladem může být virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo *cytomegalovirus* (CMV).

Virus hepatitidy B patří do skupiny hepadnavirů, je to jediný vir způsobující hepatitidu u lidí, který se řadí mezi DNA viry (HAV i HCV mají RNA). Infekce se přenáší parenterálně krví - vertikálním přenosem z matky na dítě během porodu, krevními transfuzemi nebo i sexuální cestou (Beneš 2009). Jedinci, u kterých byl v krvi prokázán HBsAg<sup>+</sup> (povrchový antigen HBV) po delší dobu, mají chronickou hepatitidu B a nazývají se „nositelé“. A jedinci, u kterých byly v krvi nalezeny protilátky anti-HBs, jsou již imunní. Bylo dokázáno, že u rodin, kde jeden z rodičů je nositelem (má v krvi přítomný HBsAg<sup>+</sup>), je vyšší pohlavní index než u rodin, kde není nositelem ani jeden rodič. Zároveň u rodin, ve kterých má matka protilátky anti-HBs, byl zjištěn nižší pohlavní index, než u rodin, kde byl jeden z rodičů nositelem, nebo ani jeden nebyl infikován (Blumberg 1979).

V závislosti na nákaze HBV byly u jedinců naměřeny různé hladiny testosteronu. HBV pozitivní, ale jinak zdraví jedinci, měli vyšší hladiny testosteronu, než HBV negativní. Předpokládá se, že změny hladiny testosteronu nezpůsobí nákaza HBV, ale naopak je možné, že HBV se lépe přenesení do jedince s vyšší hladinou testosteronu, což představuje výhodné prostředí pro úspěšnější replikaci viru (James 2010). Autor později navrhuje, že hladina testosteronu u HBV infikovaných jedinců by mohla klesat s délkou infekce, stejně jako u toxoplasmózy (James 2011).

Jiná práce ukazuje rozdíl v počtu narozených dcer HBV pozitivních jedinců. Pozorování nakažení jedinci měli dohromady v průměru 0,7 ženských potomků a nenakažení 1,3. (London *et al.* 1982 cit. v Oster 2005). Vakcinace měla za následek menší počet jedinců nakažených HBV v plodném věku a tedy produkci více dcer (Oster 2005). Obě tyto práce podporují zmíněnou závislost nakažení HBV se zvýšením pohlavního indexu.

Studie z Taiwanu ukazuje, že vyšší pravděpodobnost mít syna u jedinců nakažených HBV je menší, než předkládají ostatní výzkumy. Mírně vyšší pravděpodobnost byla navíc prokázána pouze u nakažených žen (Lin *et al.* 2012).

Stejně jako chronická hepatitida B, může i hepatitida C vést k rozvoji hepatocelulárního karcinomu (HCC). Virus hepatitidy C (HCV) patří mezi RNA viry, přenáší se parenterálně, méně často sexuálním stykem a vzácně vertikálně z matky na dítě v průběhu porodu (Beneš 2009). Infekce HCV je pravděpodobně také příčinou vychýlení pohlavního indexu. Zdroj European Paediatric Hepatitis C Virus Network (2005) uvádí počet narozených chlapců a dívek infikovaných žen. Pohlavní index u nakažených je 1,2, což je o něco vyšší, než průměr. Tento rozdíl může mít opět endokrinní původ ve zvýšení hladin testosteronu u infikovaných osob. Muži, u kterých je velké riziko HCC, mají vyšší hladiny testosteronu (Yu *et al.* 1993). Toto tvrzení musí podstoupit další výzkum, aby mohlo být potvrzeno (James 2010).

Velmi častým virem v populaci je lidský cytomegalovirus (HCMV), který patří mezi herpetické viry a je označován také jako lidský herpesvirus 5 (HHV-5). Je celosvětově rozšířen a jeho prevalence je v závislosti na území 50-100 % (100 % dosahuje v některých oblastech Afriky). Projevy jsou inaparentní, méně často se projeví jako mononukleóza nebo hepatitida, po nákaze zůstává vir v těle po zbytek života hostitele v latentní fázi. U zdravého člověka většinou nepředstavuje větší riziko, problém nastává u osob se sníženou imunitou (např. lidé s AIDS nebo po transplantaci), u kterých může dojít k reaktivaci viru. U těchto pacientů může být infekce HCMV i příčinou úmrtí (Bednář *et al.* 1996; Beneš 2009).

Ženy, u kterých byla prokázána infekce HCMV, měly nižší pohlavní index, než je průměr. Jelikož infekce HCMV může mít vliv na kvalitu nebo množství cervikálního hlenu, může být důvodem větší produkce dívek například usnadnění průniku spermií s X chromosomem (Shields 2002). Možný důvod nižšího pohlavního indexu u HCMV pozitivních žen může být i nižší hladina estrogenu (James 2004). Estrogen potlačuje replikaci viru HCMV (Speir *et al.* 2000), tak se dá předpokládat, že HCMV-pozitivní ženy budou mít hladiny

estrogenu nižší (James 2004). Tuto teorii podporuje Jamesova hypotéza o vlivu koncentrace pohlavních hormonů na pohlavní index (James 1996). Výsledky studie by opět mohly být interpretovány pomocí Trivers-Willardovy hypotézy (Trivers a Willard 1973), neboť lze předpokládat, že infekce HCMV by mohla snižovat kondici žen, které pak produkují více dcer.

## 6. Závěr

Pro organismy je výhodné, když dokážou přizpůsobit svůj pohlavní index podmínkám, jsou konkurenceschopnější a další generace mají větší šanci na přežití. U některých organismů dochází ke změně pohlavního indexu působením parazita a to ze dvou důvodů. První možností je, že parazit účelně manipuluje s pohlavím potomků svých hostitelů. Například pokud se přenáší pouze prostřednictvím samice, tak snižují pohlavní index svého hostitele. V případě, že je výhodné, aby v dalších generacích bylo více samců, například proto, že je snadnější a častěji infikují, případně šíří nákazu na větší vzdálenost, pohlavní index hostitele zvyšují. Druhá možnost je, že změna pohlavního indexu hostitele je pouze vedlejší efekt činnosti parazita (by-product).

Mechanismy manipulace pohlavním indexem hostitele nejsou vždy zcela objasněny a u různých druhů živočichů jsou odlišné.

Změny v pohlavním indexu způsobené parazitem byly u bezobratlých hostitelů prokázány jen u členovců. Nejvíce případů najdeme u hmyzu, který je nakažen bakteriemi. U všech zmíněných bezobratlých hostitelů se poměr pohlaví vychýlil ve prospěch samic. K ovlivnění pohlavního indexu může dojít těmito mechanismy: zabíjením samčích embryí, navozením partenogeneze, cytoplasmatickou neslučitelností a feminizací. Mechanismus změn je znám jen zřídka a velmi povrchně, například potlačení produkce hormonů, které jsou potřeba pro vývoj samce, u feminizace.

U obratlovců je nejčastější proximální příčinou změna související s endokrinním systémem. Rozdílné hodnoty testosteronu byly prokázány při různých infekcích (HBV, *T. gondii*). Tato situace má dvě možné kauzality. První uvažuje zvýšení hladiny testosteronu jako důsledek infekce. A druhá uvažuje, že jedinci s vyšší hladinou testosteronu se častěji nakazí (James 2013), neboť testosteron zvyšuje citlivost vůči infekcím, když potlačuje imunitní systém (Folstad a Karter 1992).

Oproti bezobratlým hostitelům, bývá pohlavní index u obratlovců vychýlen oběma směry. Avšak ve větší části případů bylo pozorováno také snížení pohlavního indexu, přičemž u některých hrála důležitou roli délka infekce. Tento výsledný efekt vysvětluje i Trivers-Willardova hypotéza o nižším pohlavním indexu při snížené kondici samic. Je známo, že parazité obecně snižují kondici svých hostitelů. Je to v souladu i s naměřeným terciárním

poměrem pohlaví u lidí, kdy se poměr mužů a žen (který je v době narození vychýlený ve prospěch mužů) s věkem vyrovnává.

## 7. Seznam použité literatury:

- Adachi-hagimori, T., Miura, K. a Stouthamer, R. (2008). A new cytogenetic mechanism for bacterial endosymbiont-induced parthenogenesis in Hymenoptera. *The Royal Society* 275, 2667–2673.
- Barczyk, A. (2001). Sperm capacitation and primary sex ratio. *Medical Hypotheses*, 56(6), 737–738.
- Beckage, N. E. (1991). Host-Parasite Hormonal Relationships : A Common Theme ? *Experimental Parasitology*, 72, 332–338.
- Bednář, M., Fraňková, V., Schindler, J., Souček, A. a Vávra, J., *Lékařská mikrobiologie: bakteriologie, virologie, parazitologie*, 1996, Praha, Marvil, ISBN: 80-238-0297-6, str. 409-411.
- Beneš, J., *Infekční lékařství*, 2009, Praha, Galén, ISBN: 978-80-7262-644-1, str. 140-141, 169-173, 185.
- Blumberg, B. S. (1979), Sex differences in response to hepatitis B virus. *Arthritis & Rheumatism*, 22(11), 1261–1266.
- Burley, N. (1981). Sex Ratio Manipulation and Selection for Attractiveness. *Science*, 211(4483), 721–722.
- Cameron, E. Z. (2004). Facultative adjustment of mammalian sex ratios in support of the Trivers-Willard hypothesis: evidence for a mechanism. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 271(1549), 1723–1728.
- Clark, A. B. (1978). Sex ratio and local resource competition in a prosimian primate. *Science* 201(4351), 163-165
- Clark, M. M., Galef, B. G. (1995). A gerbil dam's fetal intrauterine position affects the sex ratios of litters she gestates. *Physiology and Behavior*, 57(2), 297–299.
- Dama, M. S., Martinec Nováková, L. a Flegr, J. (2016). Do differences in *Toxoplasma* prevalence influence global variation in secondary sex ratio? Preliminary ecological regression study. *Parasitology*, 1–11.



- Dedine, F., Vavre, F., Fleury, F., Loppin, B., Hochberg, M. E. a Bouletreau, M. (2001). Removing symbiotic *Wolbachia* bacteria specifically inhibits oogenesis in a parasitic wasp. *National Academy of Sciences*, 98(11), 6247-6252.
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S. a Speer, C. A. (1998). Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clinical microbiology reviews*, 11(2), 267-299.
- Ehman, K. D., Scott, M. E. (2002). Female mice mate preferentially with non-parasitized males. *Parasitology*, 125, 461–466.
- Ferrari, N., Cattadori, I. M., Nespereira, J., Rizzoli, A. a Hudson, P. J. (2004). The role of host sex in parasite dynamics: field experiments on the yellow-necked mouse *Apodemus flavicollis*. *Ecology Letters*, 7, 88–94.
- Fisher, R.A. (1930). The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon, citováno v: Hardy, I. (1997). Possible factors influencing vertebrate sex ratios: An introductory overview. *Applied Animal Behaviour Science*, 51, 217-241.
- Flegr, J., *Evoluční biologie*, 2005, Praha, Academia ISBN 80-200-1270-2, str. 269, 356.
- Flegr, J., Lindová, J. a Kodým, P. (2008). Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology*, 135(4), 427–431.
- Folstad, I., Karter, A. J. (1992). Parasites, Bright Males, and the Immunocompetence Handicap. *The American Naturalist*, 139(3), 603–622.
- Fukuda, M., Fukuda, K., Shimizu, T., Andersen, C. Y. a Byskov, A. G. (2002). Parental periconceptional smoking and male: Female ratio of newborn infants. *Lancet*, 359(9315), 1407-1408.
- Fukui, T., Kawamoto, M., Shoji, K., Kiuchi, T., Sugano, S., Shimada, S. *et al.* (2015). The Endosymbiotic Bacterium *Wolbachia* Selectively Kills Male Hosts by Targeting the Masculinizing Gene. 11(7), 1-14.
- Gomez, R., Marshall, T., Tsai, P., Shao, Y. a Guo, Y. L. (2002). Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet*, 360, 143–144.
- Greenberg, R., White, C. (1967). The sexes of consecutive sibs in human sibships. *Human*

*Biology*, 39(4), 374-404.

Hamilton, W. D. (1967). Extraordinary Sex Ratios. *Science*, 156, 477–488.

Hilgenboecker, K., Hammerstein, P., Schlattmann, P., Telschow, A. a Werren, J. H. (2008). How many species are infected with *Wolbachia*? – a statistical analysis of current data. *Fems Microbiology Letters*, 281(2), 215–220.

Himler, A. G., Adachi-hagimori, T., Bergen, J. E., Kozuch, A., Kelly, S. E., Tabashnik, B. E., *et al.* (2011). Rapid Spread of a Bacterial Symbiont in an invasive whitefly is driven by fitness benefits and female bias. *Science*, 332, 254–256.

Hodková, H., Kolbeková, P., Skallová, A., Lindová, J. a Flegr, J. (2007). Higher perceived dominance in Toxoplasma infected men – a new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis - associated changes in human behavior. *Neuroendocrinology Letters*, 28(2), 110–114.

Hoffmann, A. A., M. Turelli (1997). Cytoplasmic incompatibility in insects. Pp. 42–80 in S. L. O'Neill, A. A. Hoffmann a J. H. Werren, eds. Influential passengers, citováno v: Vavre, F., Fouillet, P. a Fleury, F. (2003). Between and within host species selection on cytoplasmic incompatibility - inducing *Wolbachia* in haplodiploids, 57(2), 421–427.

Hornig, L. E., McClintock, M. K. (1996). Male sexual rest affects litter sex ratio of newborn Norway rats. *Animal Behaviour*, 51, 991–1005.

Hurst, G. D. D., Jiggins, F. M. (2000). Male-Killing bacteria in Insects: Mechanisms, Incidence, and Implications. *Emerging infectious diseases*, 6(4), 329-336.

Jacobsen, R., Møller, H. a Mouritsen, a. (1999). Natural variation in the human sex ratio. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 14(12), 3120–3125.

James, W. H. (1980). Gonadotrophin and the human secondary sex ratio. *British Medical Journal*, 281, 711-712.

James, W. H. (1996). Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception. *Journal of Theoretical Biology*, 180(4), 271-286.

James, W. H. (1997). Sex ratio, coital rate, hormones and time of fertilization within the

- cycle. *Time*, 24(5), 403–409.
- James, W. H. (2000). Analysing data on the sex ratio of human births by cycle day of conception. *Human Reproduction*, 15(5), 1206–1208.
- James, W. H. (2001). The data sources which may help strengthen the epidemiological evidence for the hormonal hypothesis of sex determination in man. *Human Reproduction*, 16(6), 1081–1085.
- James, W. H. (2004). Further support for the hypothesis that parental hormone levels around the time of conception are associated with human sex ratios at birth. *Journal of Biosocial Science*, 40(6), 855–861.
- James, W. H. (2010). Potential solutions to problems posed by the offspring sex ratios of people with parasitic and viral infections. *Folia Parasitologica*, 57(2), 114–120.
- James, W. H. (2011). Amendments to hypotheses on the proximate causes of variation in human sex ratios at birth with parental infection with hepatitis B virus or *Toxoplasma gondii*. *Journal of Biosocial Science*, 43(2), 247–251.
- James, W. H. (2013). Studies of Human Sex Ratios at Birth May Lead to the Understanding of Several Forms of Pathology, *Human Biology*, 85(5), 769–787.
- Jiggins, F. M., Hurst, G. D. D. a Majerus, M. E. N. (2000). Sex-ratio-distorting *Wolbachia* causes sex-role reversal in its butterfly host. *The Royal Society*, 267, 69–73.
- Juchault, P., Frelon, M., Bouchon, D. a Rigaud, T. (1994). New evidences of feminizing bacteria in terrestrial Isopods : Evolutionary implications. *Life sciences*, 317(3), 225–230.
- Kaňková, Š., Flegr, J. a Calda, P. (2015). An elevated blood glucose level and increased incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with latent toxoplasmosis. *Folia Parasitologica*, 62(10), 1–6.
- Kaňková, Š., Kodym, P., Frynta, D., Vavřínová, R., Kuběna, A. a Flegr, J. (2007b). Influence of latent toxoplasmosis on the secondary sex ratio in mice. *Parasitology*, 134(12), 1709–1717.
- Kaňková, Š., Šulc, J., Nouzová, K., Fajfrlík, K., Frynta, D. a Flegr, J. (2007a). Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons. *The Science of Nature*, 94(2), 122–

- Katz, D. F. (1991). Human cervical mucus: Research update. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(6), 1984–1986.
- Krackow, S. (1995). The Developmental Asynchrony Hypothesis for Sex Ratio Manipulation. *Journal of Theoretical Biology*, 176(2), 273–280.
- Krackow, S. (1997). Further evaluation of the developmental asynchrony hypothesis of sex ratio variation. *Applied Animal Behaviour Science*, 51(3-4), 243–250.
- Lerralde, C., Morales, J., Terrazas, I., Govezensky, T. a Romano, M. C. (1995). Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of the male host in murine *Taenia crassiceps* Cysticercosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 52(6), 575–580.
- Lin, Mi.-J., Chen, P.-J. a Luoh, Mi.-C. (2012). Original Research Article HBeAg (+) and Sex Ratio of Offspring: Evidence Form Taiwan ' s Three Million Newborns. *American Journal of Human Biology*, 24(4), 541-544.
- London, W. T., Stevens, R.G., Shofer, F.S., Drew, J.S., Brunhofer, J.E. a Blumberg, B. S., 1982. Effects of hepatitis B virus on the mortality, fertility and sex ratio of human populations, 195-202 citováno v: Oster, E. (2005). Hepatitis B and the Case of the Missing Women Hepatitis B and the Case of the Missing Women, 113(6), 1163–1216.
- Machado, A. F., Zimmerman, E. F., Hovland, D. N., Weiss, R. a Collins, M. D. (2001). Diabetic embryopathy in C57BL/6J mice. Altered fetal sex ratio and impact of the splotch allele. *Diabetes*, 50(5), 1193–1199.
- Martin, G., Sorokine, O., Moniatte, M., Bulet, P., Hetru, C. a Van Dorsselaer, A. (1999). The structure of a glycosylated protein hormone responsible for sex determination in the isopod, *Armadillidium vulgare*. *European Journal of Biochemistry*, 262(3), 727-736.
- Orvos, H., Kozinszky, Z. a Bárfai, G. (2001). Natural variation in the human sex ratio. *Human Reproduction*, 14(12), 3120–3125.
- Oster, E. (2005). Hepatitis B and the Case of the Missing Women Hepatitis B and the Case of the Missing Women, *Journal of Political Economy*, 113(6), 1163–1216.
- Pechan, P. (1985). Anti-male (anti-H-Y) male treatment influences progeny sex ratio. *Journal*

*of Reproductive Immunology*, 7(4), 361–364.

Peterka, M., Peterková, R. a Likovský, Z. (2004). Chernobyl: Prenatal loss of four hundred male fetuses in the Czech Republic. *Reproductive Toxicology*, 18(1), 75–79.

Reinhard, E. G. (1950). An Analysis of the Effects of a Sacculinid Parasite on the External Morphology of *Callinectes Sapidus* Rathbun. *Biological Bulletin*, 98(3), 277–288.

Rigaud, T., Juchault, P. (1993). Conflict Between Feminizing Sex Ratio Distorters and an Autosomal Masculinizing Gene in the Terrestrial Isopod *Armadillidium vulgare* Latr., *Genetics Society of America*, 252(2), 247–252.

Rodgers-gray, T. P., Smith, J. E., Ashcroft, A. E., Isaac, R. E. a Dunn, A. M. (2004). Mechanisms of parasite-induced sex reversal in *Gammarus duebeni*. *International Journal for Parasitology*, 34, 747–753.

Ryan, B. C., Vandenberg, J. G. (2002). Intrauterine position effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(6), 665–678.

Shields, M. D., O'Hare, B., Nelson, J., Stewart, M. C. a Coyle, P. (2002). New consultant contract marks huge step forward. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325(7359), 334.

Schwinger, E., Ite, J. a Korte, B. (1976). Studies on Frequency of Y Chromatin in Human Sperm. *Human Genetics*, 34, 265–270.

Speir, E., Yu, ZX., Takeda, K., Ferrans, V.J. a Cannon, R.O., (2000). Antioxidant effect of estrogen on cytomegalovirus-induced gene expression in coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 102(24) 2990–2996.

Takahashi, M., Urakami, H., Yoshida, Y., Furuya, Y., Misumi, H., Hori, E. *et al.* (1997). Occurrence of high ratio of males after introduction of minocycline in a colony of *Leptotrombidium fletcheri* infected with *Orientia tsutsugamushi*. *European Journal of Epidemiology*, 13(1), 79–86.

Tenter, A. M., Heckeroth, A. R. a Weiss, L. M. (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International journal for parasitology*, 30(12), 1217–1258.

Trivers, R. L., Willard, D. E. (1973). Natural selection of parental ability to vary the sex ratio of offspring. *Science* 179, 90–92.

- Visaria, P. M. (1967). Sex ratio at birth in territories with a relatively complete registration. *Biodemography and Social Biology*, 14(2), 132–142.
- Volf, P., Horák, P., *Paraziti a jejich biologie*. 2007, Praha, Triton, ISBN 9788073870089, str. 7, 167.
- Whorton, D., Haas, J. a Trent, L. (1994). Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment. *Environmental Health Perspectives*, 51, 761–767.
- Windsor, D. A. (1998). Most of the species on Earth are parasites. *International Journal for Parasitology*, 28(12), 1939–1941.
- Yen, J., Baar, A. (1971). New Hypothesis of the cause of Cytoplasmic Incompatibility in *Culex pipiens* L. *Nature*, 232, 657-658.
- Yu M.W., Chen C.-J. (1993). Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular cancer. *Cancer Research*, 53(4), 790–794.
- Zuk, M., Mckean, K. A. (1996). Sex Differences in Parasite Infections: Patterns and Processes. *International Journal for Parasitology*, 26(10), 1009–1024.

### Internetové zdroje:

CIA ( Central Intelligence Agency) The World Factbook:

<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2018.html>